

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРИДИЛГИДРАЗОНОВ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

В.В.Виноградов, А.Н.Николаевский, Е.И.Хижан

Донецкий национальный университет

83001, г. Донецк, ул. Университетская, 24. E-mail: antioxidant104@yandex.ua

Ключевые слова: пиридилгидразон; антиоксидант; стехиометрический коэффициент ингибирования; период индукции; окисление в эмульсии

Определены кинетические параметры антиоксидантной активности производных пиридилгидразонов ароматических альдегидов при инициированном окислении этилбензола хемилюминесцентным методом. Исследованные антиоксиданты имеют более высокие значения констант скорости реакции с пероксирадикалами k_7 по сравнению с ионолом. В условиях высокотемпературного автоокисления этилбензола эффективность пиридилгидразонов снижается. Установлено, что 3-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидроксibenзальдегида взаимодействует с гидропероксидом кумила. Хемилюминесцентным методом показано, что пиридилгидразоны проявляют высокую активность по отношению к HO^\bullet радикалам в водном растворе. Изучены закономерности ингибирующего действия пиридилгидразонов в гетерогенных системах. Установлена зависимость антиокислительной активности гидразонов от значений показателей липофильности антиоксидантов. При ингибировании инициированного окисления дисперсии фосфатидилхолина пиридилгидразоны проявляют практически вдвое большую антиоксидантную активность по сравнению с ионолом.

THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF PYRIDYLHYDRAZONES OF AROMATIC ALDEHYDES

V.V.Vinogradov, A.M.Nikolayevsky, O.I.Khizhan

Key words: pyridylhydrazone; antioxidant; stoichiometric inhibition coefficient; the period of induction; oxidation in the emulsion

The kinetic parameters of the antioxidant activity of pyridylhydrazones derivatives of aromatic aldehydes in the initiated oxidation of ethylbenzene have been determined by the chemiluminescent method. The antioxidants studied have higher values of the reaction rate constants with peroxy radicals k_7 , compared to ionol. In the conditions of autooxidation of ethylbenzene the efficiency of the antioxidants studied reduces. It has been found that 3-pyridylhydrazon-3,5-dimethyl-4-hydroxybenzaldehyde interacts with cumene hydroperoxide. The regularities of the inhibitory effect of pyridylhydrazones in heterogeneous systems have been studied. Interaction of pyridylhydrazones with HO^\bullet radicals has been investigated by the chemiluminescent method in water solution. It has been determined that pyridylhydrazones show a high activity towards HO^\bullet radicals. In the initiated azodiisobutyronitrile oxidation the emulsion of ethylbenzene : water derivative of pyridylhydrazones has revealed a high antioxidant activity. In the presence of hydrophobic derivatives in molecules of antioxidants the values of $\log P$ and the induction period (τ/t_0) increase. When inhibiting the initiated oxidation of phosphatidylcholine dispersion pyridylhydrazones show practically twice higher antioxidant activity in comparison with ionol.

АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ПІРИДИЛГІДРАЗОНІВ АРОМАТИЧНИХ АЛЬДЕГІДІВ

В.В.Виноградов, А.М.Николаевский, О.И.Хижан

Ключові слова: піридилгидразон; антиоксидант; стехіометричний коефіцієнт інгібування; період індукції; окиснення в емульсії

Визначені кінетичні параметри антиоксидантної активності похідних піридилгидразонів ароматичних альдегідів при ініційованому окисненні етилбензолу хемілюмінесцентним методом. Досліджені антиоксиданти мають більші значення констант швидкості реакції з пероксильними радикалами k_7 у порівнянні з іонолом. В умовах високотемпературного автоокиснення етилбензолу ефективність досліджених антиоксидантів знижується. Встановлено, що 3-піридилгидразон-3,5-диметил-4-гідроксibenзальдегіду взаємодіє з гідропероксидом кумілу. Хемілюмінесцентним методом показано, що піридилгидразони виявляють високу активність щодо HO^\bullet радикалів у водному розчині. Вивчені закономірності інгібуючої дії піридилгидразонів у гетерогенних системах. Встановлено залежність антиокиснювальної активності гідразонів від значень показників ліофільності антиоксидантів. При інгібуванні ініційованого окиснення дисперсії фосфатидилхоліну піридилгидразони проявляють практично вдвічі більшу АОА, ніж іонол.

Проблема защиты индивидуальных веществ и материалов на их основе от нежелательных окислительных процессов, протекающих с участием молекулярного кислорода воздуха, остается актуальной. Анализ исследований в этой области показал, что сочетание в одной молекуле антиоксиданта (АО) одновременно несколько различных по строению и химическим свойствам реакционных групп может привести к созданию новых ан-

тиоксидантов, обладающих комплексом необходимых полезных свойств и проявляющих биологическую активность [1, 2]. Гидразоны используются как лекарственные препараты, например, фтивазид – эффективное средство для лечения туберкулеза [3]. Важнейшей характеристикой биологической активности лекарственных препаратов является их эффективность в качестве антиоксидантов. Окислительный стресс играет ключе-

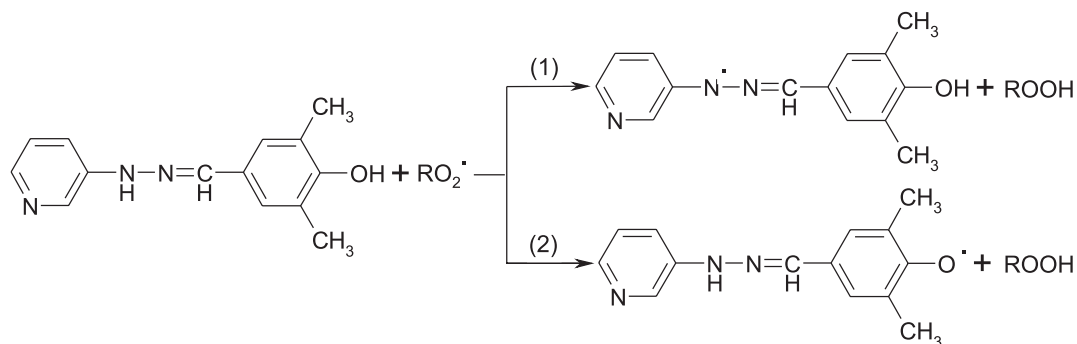


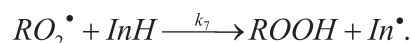
Схема 1

вую роль в патогенезе старения и широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5]. Поэтому использование антиоксидантов для терапии и профилактики процесса старения и сердечно-сосудистых заболеваний выглядит вполне оправданным.

Данная работа является продолжением начатых ранее исследований по поиску эффективных антиоксидантов в ряду гидразонов [6]. Исследована антиоксидантная активность (АОА) следующих соединений: 3-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидрокси-бензальдегида и 2-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидроксибензальдегида, эффективность которых сравнивалась с действием антиоксиданта 3,5-дитрет-бутил-4-метилфенола (ионола). Исследуемые гидразоны имеют несколько вероятных реакционных центров взаимодействия с пероксильными радикалами окисляющегося субстрата (RO_2^\bullet): NH-группа гидразонового фрагмента (1) и OH-группа в альдегидной части молекулы (2) (схема 1).

Экспериментально установлено, что введение в инициированное азодинизобутиронитрилом (АИБН) окисление этилбензола (ЭТБ) исследуемых антиоксидантов снижает концентрацию RO_2^\bullet радикалов, что приводит к снижению скорости диспропорционирования RO_2^\bullet и как результат к снижению интенсивности хемилюминесцентного свечения (I). Хемилюминесцентные (ХЛ) кинетические кривые ингибирования окисления этилбензола ($W_i = \text{const}$) имеют S-образный характер, по мере расхо-

дования антиоксиданта восстанавливается прежний уровень хемилюминесценции (рис. 1а). Такой характер зависимости указывает на радикальный процесс ингибированного окисления и на отсутствие антиоксидантного действия у продуктов превращения гидразонов. С увеличением концентрации антиоксиданта (InH) тормозящий эффект усиливается, что проявляется в увеличении периода индукции (рис. 1а, кр. 1, 2). Можно предположить, что InH взаимодействуют с пероксильными радикалами окисляющегося ЭТБ (RH) по реакции:



Константы скорости (k_7) реакции взаимодействия гидразонов с пероксидрадикалами рассчитаны по концентрационным зависимостям I_0/I (рис. 1б) с использованием уравнения [7]:

$$\sqrt{\frac{I_0}{I}} = 1 + 1,1 \frac{k_7}{\sqrt{k_6 \cdot W_i}} [InH].$$

Стехиометрический коэффициент ингибирования рассчитывали по формуле:

$$f = \frac{\tau W_i}{[InH]},$$

где: τ – период индукции окисления, определенный из ХЛ кривых (рис. 1а); W_i – скорость иницииро-

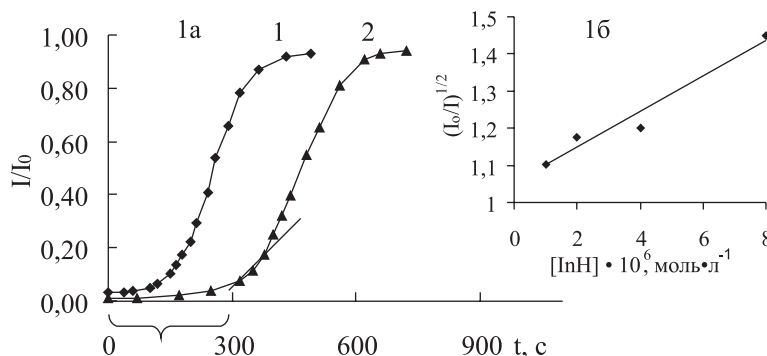


Рис. 1. Кинетические кривые изменения относительной интенсивности ХЛ при инициированном АИБН окислении ЭТБ в присутствии 2-пиридилгидразона-4-гидрокси-3,5-диметилбензальдегида [InH]; $T = 343 \text{ K}$, $[AIBN] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$, $[InH] \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$: а) 1 – $5 \cdot 10^{-5}$ моль $\cdot \text{л}^{-1}$; 2 – $1 \cdot 10^{-4}$ моль $\cdot \text{л}^{-1}$; б) зависимость относительной интенсивности (I_0/I) хемилюминесценции в реакции окисления этилбензола от концентрации: 2-пиридилгидразона-4-гидрокси-3,5-диметилбензальдегида [InH]; $W_i = 4.9 \cdot 10^7 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, $T = 343 \text{ K}$.

Таблица 1

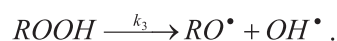
Параметры антиоксидантной активности пиридилгидразонов при инициированном АИБН ($T = 343\text{ K}$) и автоокислении ($T = 393\text{ K}$) ЭТБ; значения рассчитанных энергий N-H связей (D_{N-H}), O-H связей (D_{O-H}) пиридилгидразонов

Соединение	Формула	343 K		393 K	D_{N-H} , кДж/моль	D_{O-H} , кДж/моль
		f	k_7 , л/(моль с)	τ , час		
1		1,0	$(1,2 \pm 0,1) \cdot 10^6$	17,0	262,8	–
2'		1,6	$(6,6 \pm 0,3) \cdot 10^5$	–	265,5	–
3		1,5	$(5,2 \pm 0,3) \cdot 10^5$	7,6	261,9	307,0
4		1,6	$(3,5 \pm 0,2) \cdot 10^5$	20,5	283,4	308,7
5		2	$(3,1 \pm 0,2) \cdot 10^4$	70,0	–	294,8

вания процесса. Рассчитанные кинетические параметры представлены в табл. 1, из которой видно, что исследованные АО имеют значительно большие значения констант скорости k_7 по сравнению с ионолом, т. е. являются более эффективными антиоксидантами. При этом стехиометрический коэффициент f у них меньше. Замена фенила на пиридил в молекуле гидразона (соед. 1 и 2' табл. 1) приводит к снижению на порядок величины константы k_7 , но при этом наблюдается возрастание значения стехиометрического коэффициента ингибирования f с 1 до 1,6. Положение азота в пиридиновом кольце незначительно влияет на параметры АОА пиридилгидразонов. Так, соединение 3 по сравнению с соединением 2 (табл. 1) имеет меньшую электронную плотность на реакционном центре (NH-группа) из-за более сильного отрицательного индукционного эффекта пиридинового кольца, в котором атом азота находится в о-положении к заместителю, что затрудняет отрыв протона с неспаренным e^- и обуславливает некоторую разницу в величинах констант k_7 этих соединений. Характер изменения стехиометрического коэффициента ингибирования вероятно зависит от механизма обрыва цепей на антиоксиданте [8]. Так в процессе инициированного окисления ЭТБ соединение 1 (табл. 1) имеет зна-

чение $f=1$, что может свидетельствовать о наличии элементарных реакций диспропорционирования гидразонильных радикалов (In^\cdot). Введение гидроксильной группы в молекулы пиридилгидразонов приводит к увеличению величины f , что может быть обусловлено восстановлением реакционного центра молекулы антиоксиданта в процессе ингибированного окисления ЭТБ по бимолекулярной реакции с OH-группой (схема 2).

Особенностью не инициированного цепного вырожденно-разветвленного процесса, протекающего при высокотемпературном окислении этилбензола и других органических веществ, является автоускоренное протекание реакции [9, 10]. Такой ход процесса обусловлен низкой начальной скоростью зарождения цепей и автоиницированием за счет распада на радикалы образующихся при окислении гидропероксидов



Из рис. 2 видно, что пиридилгидразоны сохраняют свою антиоксидантную активность в условиях высокотемпературного автоокисления. На кинетических кривых четко видны периоды индукции. Однако антиоксидантная активность этого ряда веществ значительно ниже в этих усло-

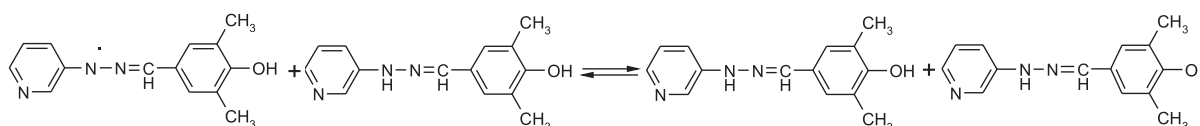
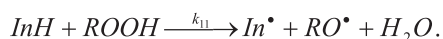


Схема 2

виях по сравнению с ионолом, который уступает гидразонам по эффективности при инициированном окислении ЭТБ (табл. 1). Это, по-видимому, связано с влиянием реакций непродуктивного расходования антиоксидантов с молекулярными окислителями, такими как кислород и гидропероксиды.

В связи с этим было проведено исследование взаимодействия пиридилгидразонов с гидропероксидом кумила (ГПК) при 393 К в реакторе барботажного типа. Из рис. 3 видно, что соединение 2 (табл. 1), в отличие от соединения 3, взаимодействует с ГПК. Реакция идет с образованием радикалов по предполагаемой схеме:



Это и обуславливает его меньшую АО активность в условиях автоокисления ЭТБ.

Кроме того, более высокая АОА (τ) соединения 3 при высокотемпературном автоокислении ЭТБ вероятно объясняется стабилизацией образующегося из пиридилгидразона радикала. Гидразонильный радикал стабилизирован в результате делокализации неспаренного электрона по системе сопряжения связей пиридинового цикла, в котором атом азота находится в о-положении, и азометиновой связи. Это дает возможность участия его в обменной реакции с ОН-группой антиоксиданта. В результате протекания такой обменной реакции более активные в реакции с ГПК гидразонильные радикалы заменяются на менее активные феноксильные.

Для выяснения роли энергий связи реакционных центров АО на их АОА проводили квантово-химические расчеты в приближении АМ1. Для всех рассчитанных структур производилась оптимизация геометрии по всем независимым переменным, системы с открытыми электронными оболочками рассчитывались в приближении неограниченного метода Хантри-Фока. Энергии N-H и O-H связей ($D_{\text{X-H}}$) рассчитывались по уравнению

$$D_{\text{X-H}} = \Delta H_{\text{In}^\bullet} + \Delta H_{\text{H}^\bullet} - \Delta H_{\text{InH}}$$

где: $\Delta H_{\text{In}^\bullet}$ – стандартная энтальпия образования радикала ингибитора; $\Delta H_{\text{H}^\bullet}$ – стандартная энтальпия образования радикала водорода; ΔH_{InH} – стандартная энтальпия образования молекулы.

Сравнивая $D_{\text{N-H}}$ и $D_{\text{O-H}}$ исследуемых пиридилгидразонов (табл. 1), можно сделать вывод о том, что N-H связь является менее прочной, а значит более реакционно-способной по отношению к пероксирадикалу. Поэтому основной вклад в АОА гидразонов гидроксibenзальдегидов вносит NH-группа гидразонового фрагмента. Так, соединение 3 имеет прочность N-H связи выше по сравнению

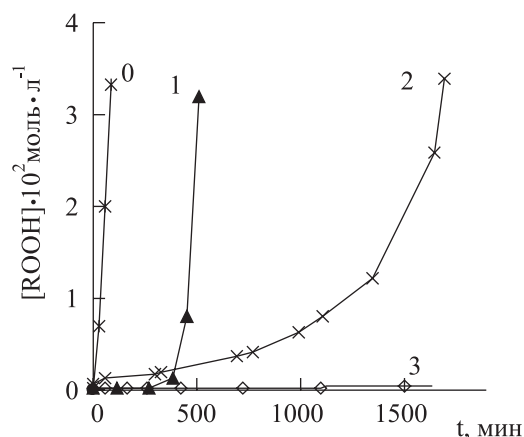


Рис. 2. Кинетические кривые накопления гидропероксида при окислении ЭТБ без (0) и в присутствии $[\text{AO}] = 5 \cdot 10^{-4} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$: 1 – соединение 1; 2 – соединение 2; 3 – соединение 3. $T = 393 \text{ K}$. Номера соединений соответствуют нумерации в табл. 1.

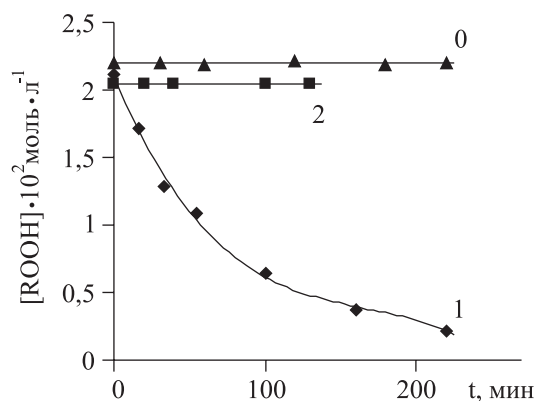


Рис. 3. Взаимодействие пиридилгидразонов с ГПК в хлорбензоле без (0) и в присутствии АО: 1 – соединение 2; 2 – соединение 3. $[\text{InH}] = 1 \cdot 10^{-3} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$, $T = 393 \text{ K}$. Номера соединений соответствуют нумерации в табл. 1.

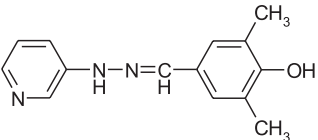
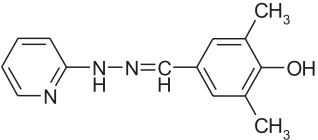
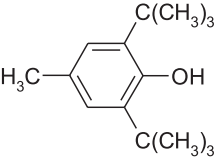
с соединением 2, что с одной стороны, приводит к некоторому снижению константы k_7 . С другой стороны, увеличивается его АОА в условиях высокотемпературного окисления, что может быть связано с устойчивостью этого АО к действию молекулярных окислителей.

Для изучения реакций взаимодействия InH с активными формами кислорода, которые могут присутствовать в живых организмах, было проведено исследование ХЛ методом взаимодействия InH с HO^\bullet радикалами в водном растворе. HO^\bullet радикалы образуются в системе при разложении перекиси водорода в присутствии ионов Fe^{2+} и люминола. Активность АО характеризовали величиной IC_{50} – концентрация АО, при которой интенсивность свечения (I_0) снижается на 50%. Так из табл. 2 видно, что соединение 1 проявляет большую активность по отношению к HO^\bullet радикалам и может иметь предпочтительное практическое применение в живых организмах.

Для практического применения изучаемых АО интересно было исследовать их поведение в гете-

Таблица 2

Параметры АОА активности гидразонов по отношению к HO^\bullet радикалам, а также при инициированном АИБН окислении эмульсии ЭТБ : H_2O (1:3) ($T=343\text{K}$) и водной дисперсии ФХ ($T=333\text{K}$)

InH	Формула	IC_{50} моль/л	τ/τ_0		logP
			ЭТБ:вода	ФХ:вода	
1		$7,6 \cdot 10^{-6}$	4,8	4,3	3,2
2		$1,2 \cdot 10^{-5}$	2,9	6,1	2,8
3		$3,5 \cdot 10^{-5}$	4,8	3,2	5,3

рогенных системах. Для этого проводилось изучение АОА производных пиридилгидразонов в стабилизированной додецилсульфатом натрия (ДДС) модельной эмульсии ЭТБ : вода, окисление которой инициировали АИБН. Из рис. 4 видно, что соединение 1 проявляет несколько большую АОА, нежели соединение 2. В случае инициированного окисления ЭТБ эти соединения имеют близкие значения параметров f и k_7 (табл. 1). Это может быть связано с распределением ингибиторов между фазами водно-органической системы. Для объяснения полученных результатов с помощью программного обеспечения ACD Labs были рассчитаны коэффициенты липофильности соединений ($\log P$), которые представлены в табл. 2. Видно, что при наличии гидрофобных заместителей в молекулах пиридилгидразонов увеличи-

ваются значения $\log P$ и возрастает период индукции (τ/τ_0). Увеличение липофильности АО способствует их ориентации в органическую фазу, где и происходит окисление ЭТБ. Таким образом, в гетерофазном процессе окисления существенное влияние на АОА пиридилгидразонов оказывают коллоидно-химические факторы, что необходимо учитывать при исследовании антиоксидантного действия гидразонов в условиях окисления гетерогенных систем.

При окислении дисперсии фосфатидилхолина (ФХ) инициированной АИБН пиридилгидразоны проявляют практически вдвое большую АОА по сравнению с ионолом (рис. 5, табл. 2). Характер ингибирования окисления дисперсии ФХ по сравнению с эмульсией ЭТБ : H_2O меняется, так соединение 2 имеет наибольший период индук-

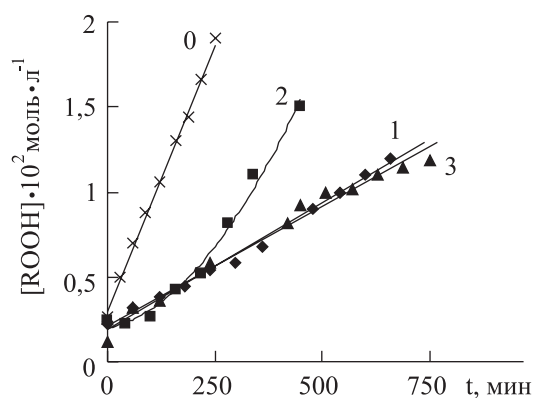


Рис. 4. Кинетические кривые накопления гидропероксидов при инициированном АИБН окислении эмульсии ЭТБ : H_2O (1:3) [АИБН] = $1 \cdot 10^{-2}$ моль · л $^{-1}$; [ДДСNa] = 0,5 моль · л $^{-1}$; $T=343\text{K}$; в присутствии ингибиторов и без (0): 1 – соединение 1; 2 – соединение 2; 3 – соединение 3. Номера соединений соответствуют нумерации в табл. 2.

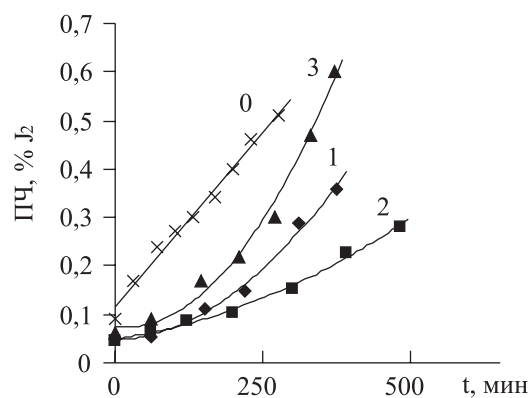


Рис. 5. Кинетические кривые накопления перекисных соединений при инициированном АИБН окислении водной дисперсии ФХ (2 мас. %). [АИБН] = $1 \cdot 10^{-2}$ моль · л $^{-1}$; $T = 333\text{K}$; [InH] = $5 \cdot 10^{-4}$ моль · л $^{-1}$; [ДДСNa] = 2 мас. %; в присутствии ингибиторов и без (0): 1 – соединение 1; 2 – соединение 2; 3 – соединение 3. Номера соединений соответствуют нумерации табл. 2.

ции. Система ФХ : H_2O представляет собой бислойную липосомную дисперсию, в которой вклад процессов, протекающих в приповерхностных слоях, значительно выше, чем в эмульсии ЭТБ. Это проявляется в обратной зависимости АОА от коэффициентов липофильности АО. Таким образом, полученный экспериментальный материал дает основание рекомендовать применение пиридилгидразонов с учетом их эффективности и специфики окисления многофазных систем.

Экспериментальная часть

Исследуемые пиридилгидразоны синтезированы в отделе химии биологически активных соединений Института физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, структурные формулы которых приведены в табл. 1 и 2.

Эффективность АО при жидкофазном окислении ЭТБ (РН), инициированном термическим распадом АИБН, исследовали при помощи хемилюминесцентной установки с фотоэлектронным умножителем ФЭУ-38 в присутствии активатора свечения – 9,10-дибромантрацена. АРА активность количественно характеризовали константой скорости взаимодействия исследуемых InH с RO_2^{\cdot} радикалами окисляющегося РН (k_7) и стехиометрическим коэффициентом ингибирования (f – число цепей, обрывающихся на одной молекуле антиоксиданта). Исследование АОА активности производных пиридилгидразонов в условиях автоокисления ЭТБ проводили в стеклянном реакторе барботажного типа с продувкой воздуха при 393 К. Количественно АОА пиридилгидразонов при высокотемпературном автоокислении ЭТБ характеризовали периодом индукции τ .

Очистку ЭТБ осуществляли по стандартной методике с помощью серной кислоты с дальнейшей промывкой и перегонкой, АИБН перекристаллизовывали из метанола и сушили под вакуумом [11].

Для исследования ингибирующего действия пиридилгидразонов в гетерогенных системах использованы стабилизированные додецилсульфатом натрия ДДС модельные системы: эмульсия прямого типа ЭТБ : вода (1:3) и дисперсия ФХ в воде. Используемый ФХ представляет собой фармацевтический препарат «Лецитин» («Фарметикс» Канада), полученный экстракцией из сои. Дисперсию готовили при помощи ультразвуковой установки УЗДН-А, что позволяет достичь однород-

ности системы. Окисление эмульсий проводили в стеклянном реакторе барботажного типа с продувкой воздуха, за ходом процесса следили по кинетике накопления пероксидных соединений с применением йодометрического метода. В качестве параметра АОА при окислении гетерогенных систем использовали отношение периода индукции (τ) накопления пероксидов в присутствии добавок антиоксидантов и в их отсутствии (τ_0).

Изучение реакций пиридилгидразонов с HO^{\cdot} радикалами проводили, применяя ХЛ метод. Люминол (гидразид 3-аминофталевой кислоты), перекись водорода $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, K_2HPO_4 , KH_2PO_4 марки «ч.д.а.» использовали без дополнительной очистки. Для приготовления всех растворов использовали дистиллированную воду. Свечение, которое возникало в системе H_2O_2 - Fe^{2+} -люминол, фиксировали при помощи ХЛ установки. Исследования проводили в условиях, близких к физиологическим, то есть при температуре 37°C в фосфатном буфере при pH 7,4 (K_2HPO_4 - KH_2PO_4). Пиридилгидразоны вводили в реактор, предварительно растворив в диметилформамиде (ДМФА). Отдельными опытами показано, что присутствие ДМФА не влияет на интенсивность ХЛ свечения.

Выводы

1. Показано, что 3-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидрокси-бензальдегида и 2-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидроксибензальдегида обладают АОА при инициированном и автоокислении ЭТБ.

2. Выявлена высокая антирадикальная активность исследованных 3-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидрокси-бензальдегида и 2-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидроксибензальдегида по отношению к HO^{\cdot} радикалам.

3. Изучены закономерности ингибирующего действия 3-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидрокси-бензальдегида и 2-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидроксибензальдегида в гетерогенных системах: при инициированном окислении эмульсии этилбензола, а также дисперсии фосфатидилхолина.

4. Определено, что при переходе от гомогенной системы к гетерогенной существенный вклад в АОА 3-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидроксибензальдегида и 2-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидроксибензальдегида вносят коллоидно-химические факторы.

Литература

1. Denisov E. Afanas'ev I. *Oxidation and Antioxidants in Organic Chemistry and Biology*. 2005, 992 p.
2. Dubchenko O. I., Nikulina V. V., Markov A. F. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal – chemical and pharmaceutical journal*. 2006, Vol. 40, No.5, P.10.
3. Mashkovskiy M. D. *Lekarstvennye sredstva*. Moskov, Medicine, 1993, 369 p.
4. Cheraskin E. *Antioxidants in health and disease*. J. Am. Optom. Assoc. 1996, 67, Vol. 1, pp.50-57.
5. Bagchi D., Sen C. K., Ray S. D. *Mutation Reserch. Fundamental and molecular mechanism of mutagenesis*. 2003, Vol. 523, pp.87-97.
6. Nikolaevskiy A. N., Kniga O. P., Khizhan E. I. *Zhurnal fizicheskoy khimii – Journal of physical chemistry*. 2012, Vol. 86. No.12, pp.1953-1957.

7. Shlyapintokh V. Ya., Karpukhin O. N., Postnikov L. M. *Khemiluminescentnue metodu issledovvaniya medlennukh khimicheskikh processov (Chemiluminescent methods research of slow chemicals process)*. Moskov, 1966, 300 p.
8. Denisov E. T., Azatyan V. V. *Ingibirovanie cepnikh reakcij (Inhibition of chain reaction)*. Chernogolovka: Institute of chemical physics RAN, Moskov, 1979, 286 p.
9. Emanuel N. M., Denisov E. T., Majzus Z. K. *Cepnie reakcii okisleniya uglevodorodov v zhidkoj faze (Chain reactions oxidation of hydrocarbon in liquid phase)*. Moskov, 1965, 270 p.
10. Knorre D. G. *Zhurnal fizicheskoy khimii – Journal of physical chemistry*. 1955, Vol. 29, No.7, pp.1285-1291.
11. Vajsberg A., Proskauer A. E., Riddik D. G. *Organicheskie rastvoriteli (Organic solvents)*. Moskov, 1958, 385 p.

Надійшла до редакції 29.10.2013 р.